



DABIGATRAN ETEXILATO: TRANSFORMANDO EL PARADIGMA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE.

53 Congreso Nacional SEFH

Posicionamiento terapéutico de dabigatrán etexilato en la prevención de la ETEV

23 octubre 2008





Dr. Jaime E. Poquet Jornet.
Área Clínica de Farmacia.
Hospital de Denia.
Marina Salud.
Denia (Alicante)

Aspectos a destacar



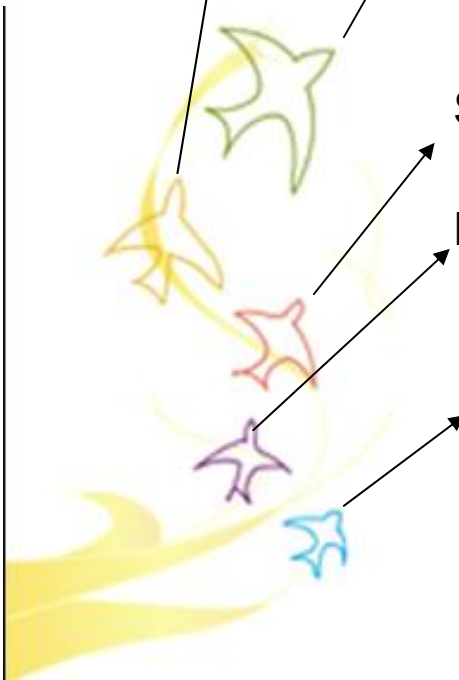
Mecanismo de acción de los anticoagulantes generales y de los inhibidores directos de la trombina

Introducción de aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de dabigatrán exilato

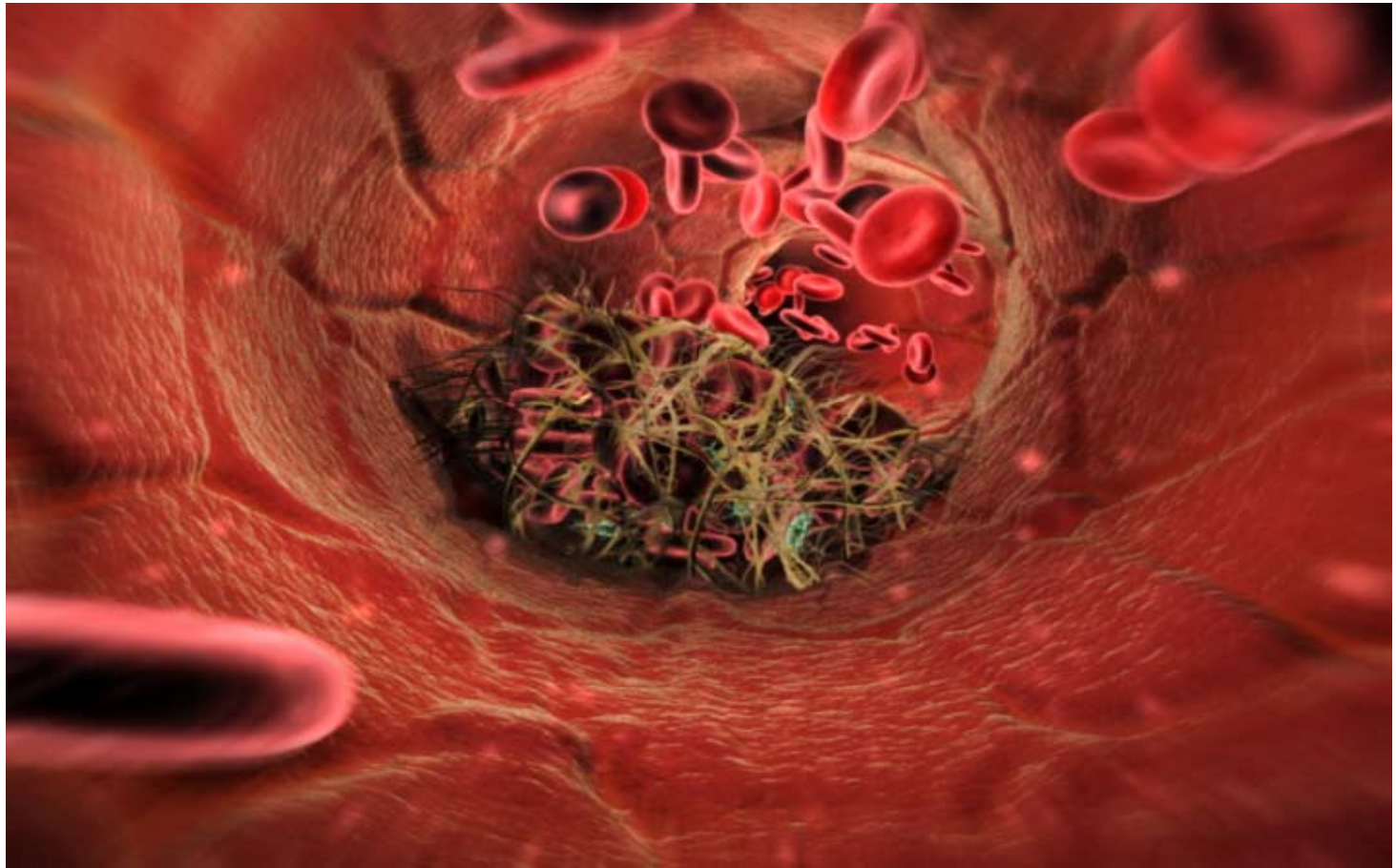
Seguridad de dabigatrán frente a otros anticoagulantes

Importancia e impacto de estudios farmacoeconómicos

Posicionamiento terapéutico del dabigatrán dentro de los anticoagulantes



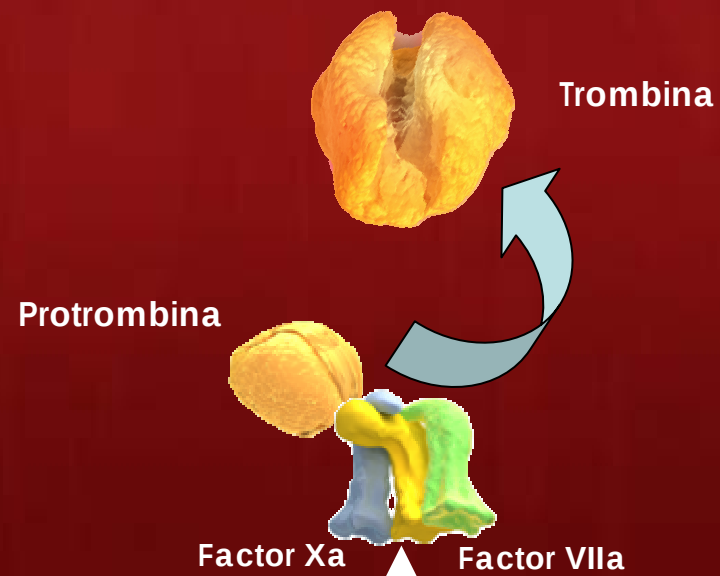
Formación del trombo: la clave de la coagulación



1

Estímulo

El daño a la pared del vaso actúa como estímulo para la hemostasia



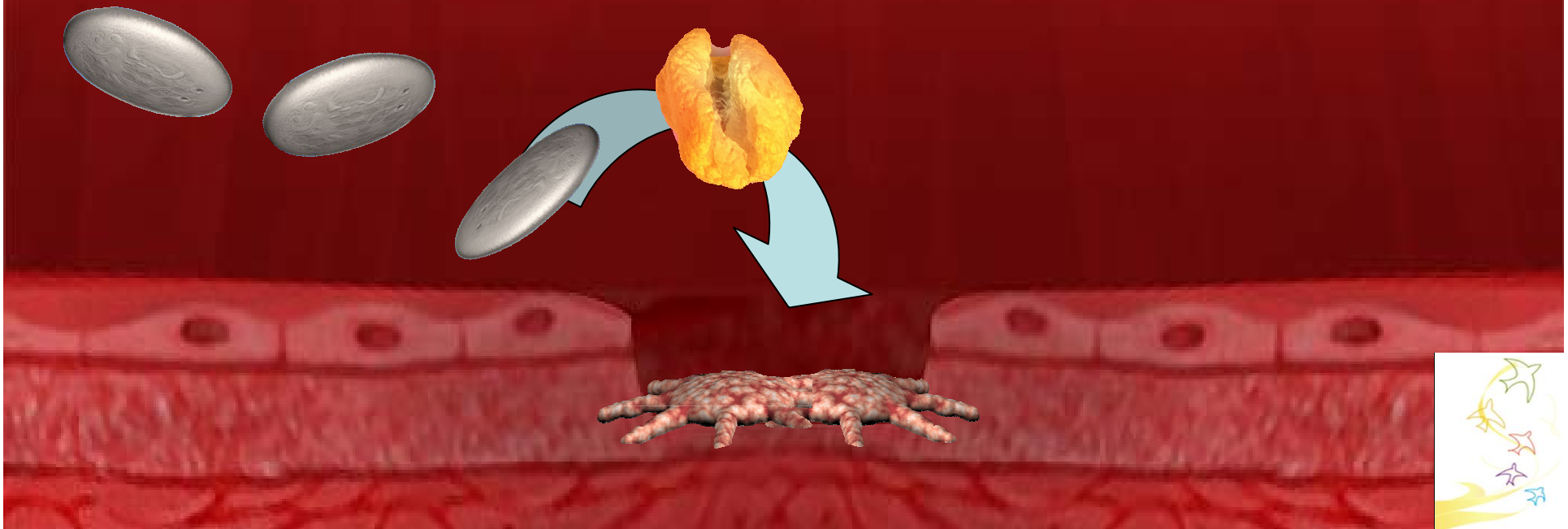
2

Inicio

a. Activación de las plaquetas

La trombina es el activador más potente de las plaquetas

La activación de las plaquetas induce la liberación de factores procoagulantes

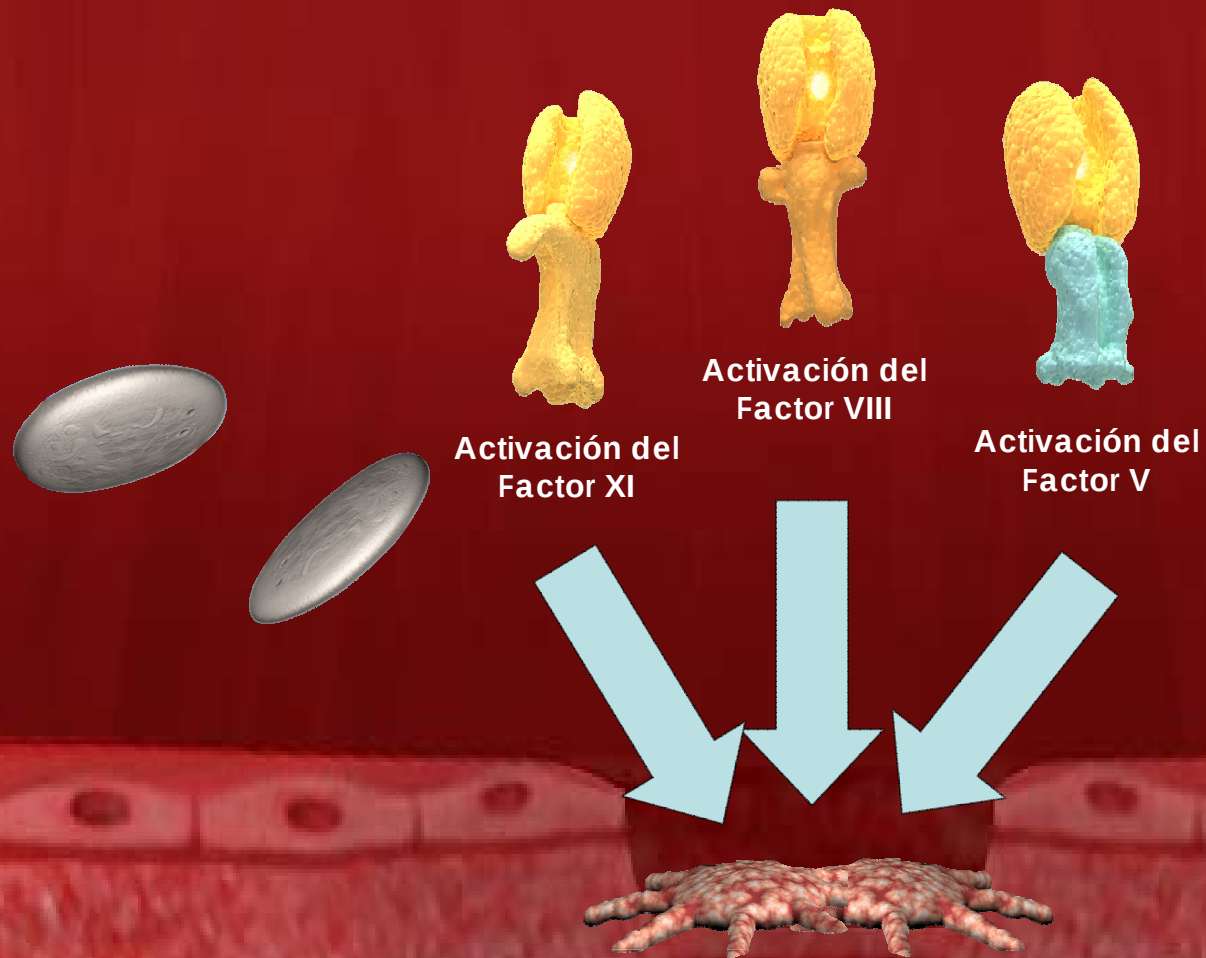


2

Inicio de la trombina

b. Activación de los factores de coagulación

La trombina activa los factores de coagulación necesarios para su propia producción

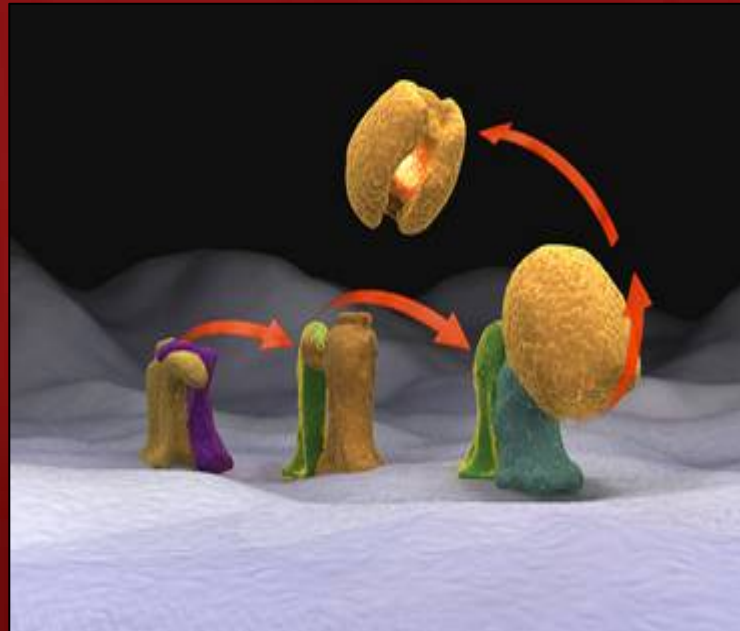


3

Amplificación de la trombina

La producción de trombina a gran escala tiene lugar en la superficie de las plaquetas activadas

Los complejos de factores de coagulación generan más trombina



4

Formación del trombo

Se necesitan
grandes
cantidades de
trombina para
la conversión
de fibrinógeno
a fibrina

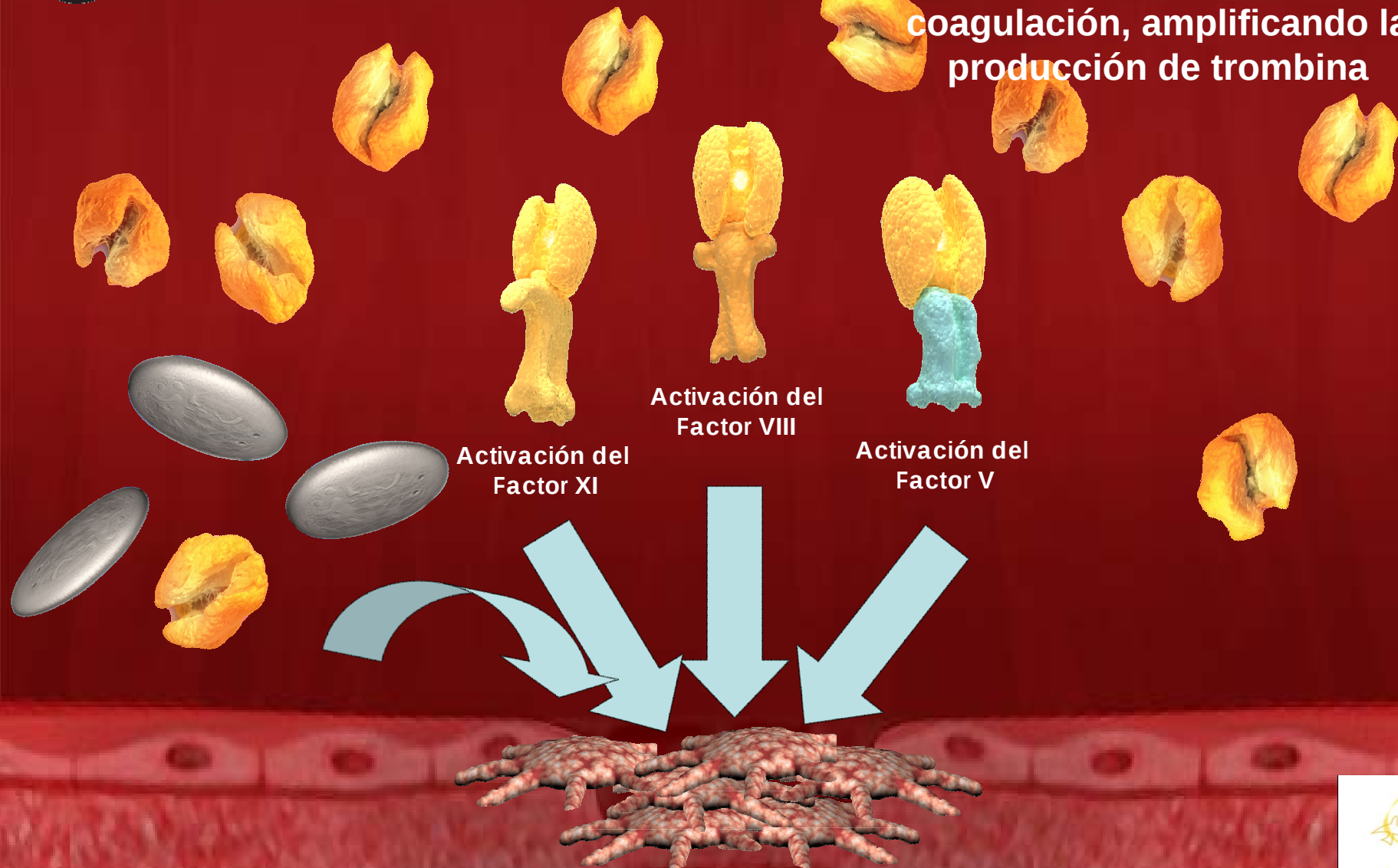
Este paso es
esencial para la
estabilización
del coágulo



3

Amplificación de la trombina

La generación de trombina conduce a la activación de más plaquetas y más factores de coagulación, amplificando la producción de trombina



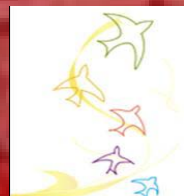
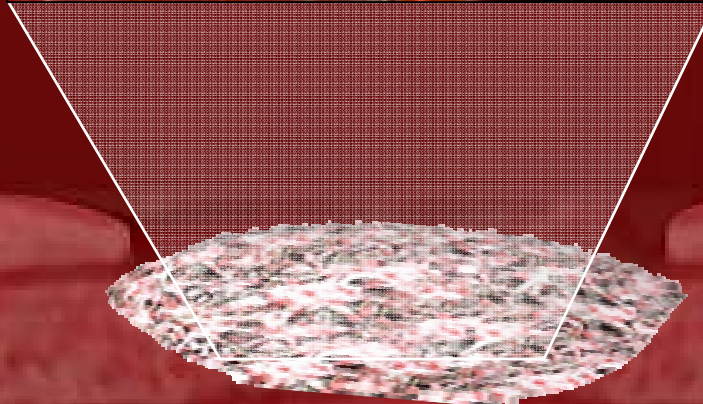
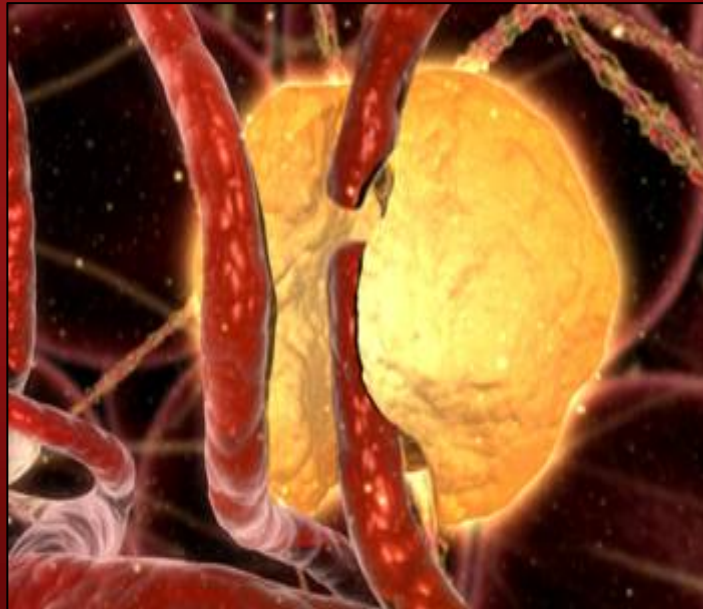
4

Formación del trombo

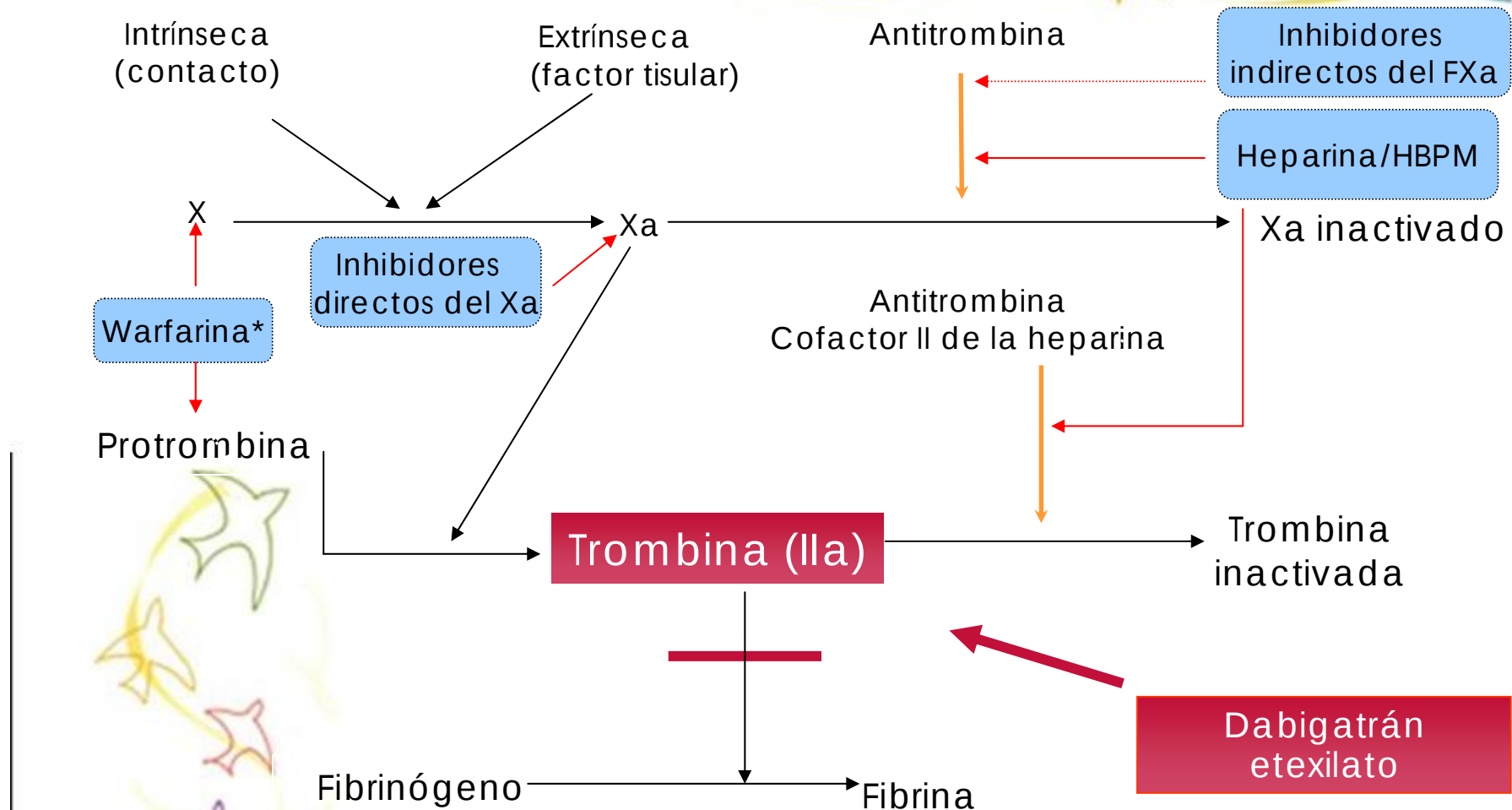
La trombina escinde los fibrinopéptidos convirtiendo el fibrinógeno en fibrina

Las hebras de fibrina aportan la integridad estructural al trombo

La fibrina más las plaquetas activadas y los eritrocitos forman el coágulo insoluble



Cascada de la coagulación



*Además, la warfarina afecta a los siguientes factores dependientes de la vitamina K: Factor VII, Factor IX, Proteína C y Proteína S

El dabigatrán etexilato se encuentra actualmente en una fase de desarrollo clínico y aún no ha sido aprobado para su uso clínico.

Trombina y coagulación

- Agente central en la formación del trombo
- Responsable de la conversión de fibrinógeno a fibrina. Papel esencial en la formación del trombo (coágulo)
- Trombina: estímulo más potente para la activación de las plaquetas
- Cantidades pequeñas de trombina pueden iniciar la regulación positiva de los factores de coagulación



Anticoagulantes



Los antagonistas de la vitamina K , las HBPM y la HNF ejercen sus efectos inhibiendo la trombina *directa* o *indirectamente*:

- a) **reducción de la producción de trombina**
- b) **inhibición de la actividad de la trombina** (directa o indirectamente)



El bloqueo de la producción de trombina se consigue inhibiendo otros factores de la coagulación como:

Factor Xa,
Factor IXa,
complejo de Factor VIIa/factor tisular

HNF y HBPM: inhiben la trombina utilizando un intermediario



Antagonistas de la vitamina K , HBPM y HNF

Estos métodos *inhiben indirectamente la trombina,*

reducen la producción de trombina pero no todos neutralizan los efectos de la trombina libre existente, y **ninguno tiene efectos sobre la trombina unida al coágulo** (y probablemente tampoco sobre la trombina que ya existe en las superficies artificiales).



Inhibición directa de la trombina



- Los IDT bloquean específicamente:
 - **trombina libre** (incluye trombina de las superficies artificiales)
 - **trombina unida al coágulo**,
 - **trombina** que pudiera producirse en las **vías no relacionadas** con la cascada de la coagulación



La trombina existente puede iniciar la regulación positiva de los factores de coagulación que son responsables de la producción de más trombina

Inhibición directa de la trombina



Los inhibidores directos de la trombina (IDT) se unen directamente a la trombina, con lo que bloquean directamente su actividad



Los IDT se pueden clasificar como reversibles o irreversibles

El dabigatrán etexilato es un **inhibidor directo** de la trombina oral y **reversible** que se dirige específica y selectivamente a la trombina

Inhibición directa de la trombina



– Los IDT **bloquean los efectos procoagulantes** de la trombina, incluidas:

- conversión de fibrinógeno a fibrina
- activación de las plaquetas
- regulación positiva de los factores de coagulación V, VIII y XI

– **Especificidad y selectividad** implica que los efectos de los IDT se limitan sólo a la trombina:

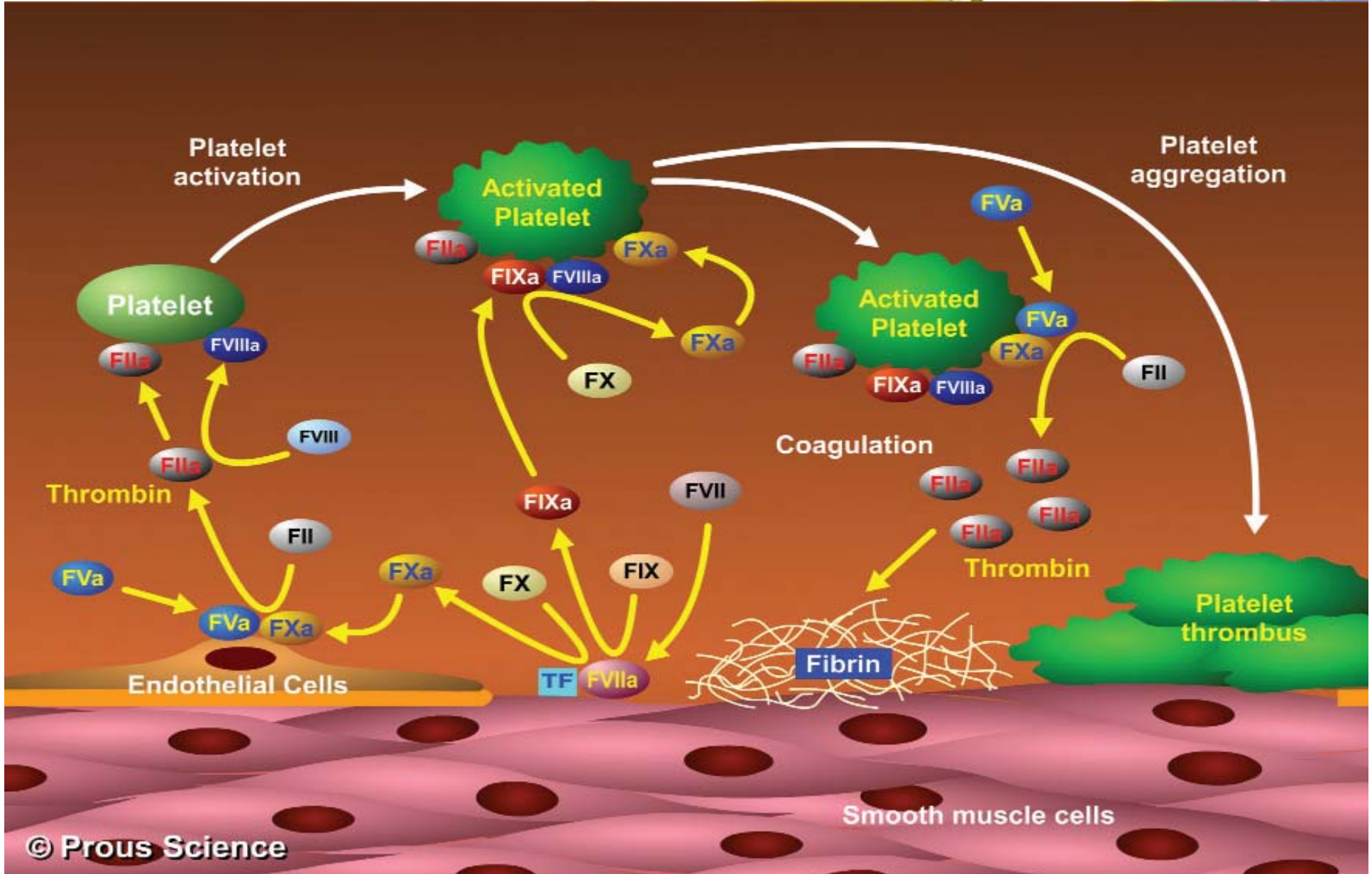
- efecto lineal dosis-efecto
 - respuesta anticoagulante predecible
 - no requiere ajuste de dosis o monitorización
- 

Inhibición directa de la trombina

- Los IDT previenen eficazmente la formación del trombo en los modelos de trombosis venosa y arterial
- Como IDT reversible, dabigatrán etexilato se disocia de la trombina dejando una pequeña cantidad de trombina libre enzimáticamente activa disponible para la hemostasia normal



la coagulación





Inhibidores de la trombina: propiedades farmacocinéticas

	LEPIRUDINA	BIVALIRUDINA	ARGATROBAN	XIMELAGATRAN	DABIGATRAN
	DESHIRUDINA				
Ruta administración	intravenosa subcutánea	intravenosa	intravenosa	oral	oral
Semivida plasmática	iv 60 min; sc 120 min	25 min	45 min	3-5 h	12 h
Eliminación	renal	renal, hepática, otras	hepática	renal	renal



Inhibidores de la trombina

Hirudina (*Hirudo medicinalis*)



natural

Lepirudina

Desirudina

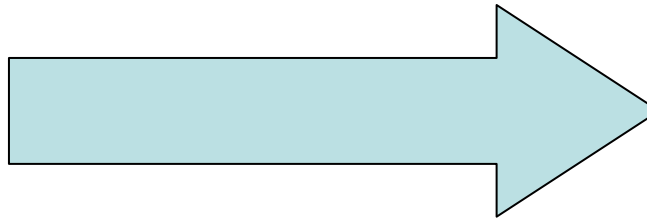
Bivalirudina

Argatroban

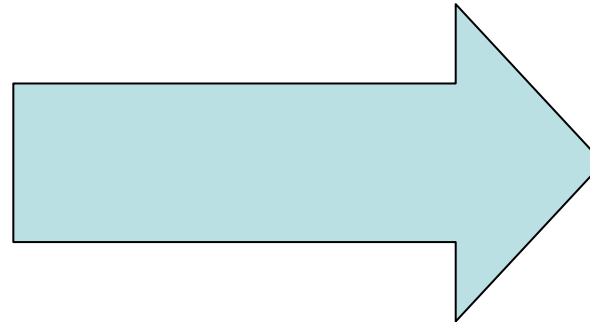
~~Napsagatran~~

~~Ximelagatran~~

DABIGATRAN



recombinantes



sintéticos

Marzo 2003

fase IIb/III prevención TVP

Noviembre 2005

fase III prevención de infarto por
fibrilación atrial

Mayo 2006

prevención de tromboembolismo
secundario



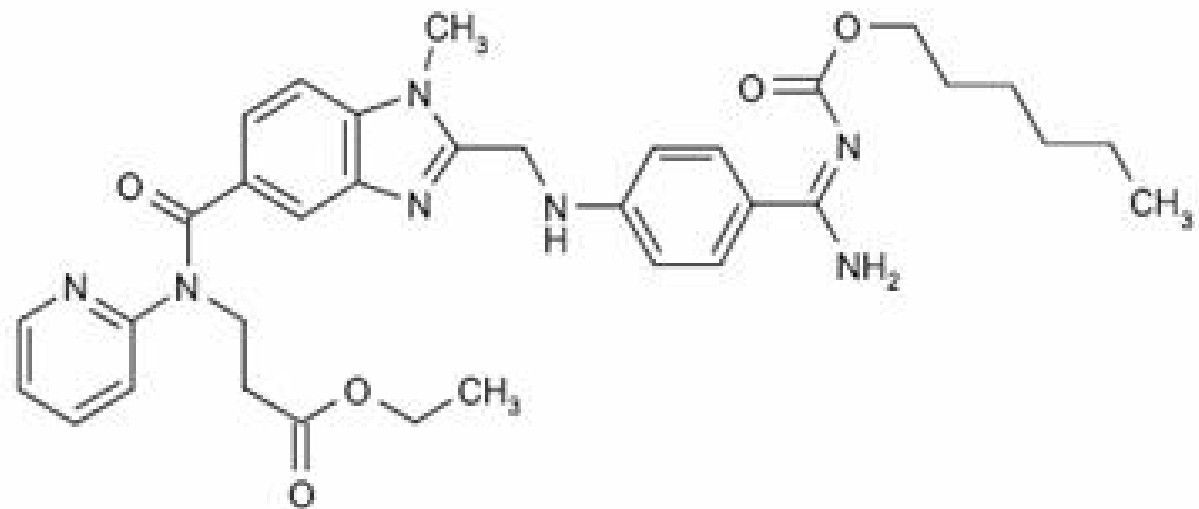
Dabigatrán

Fabricante Boehringer Ingelheim

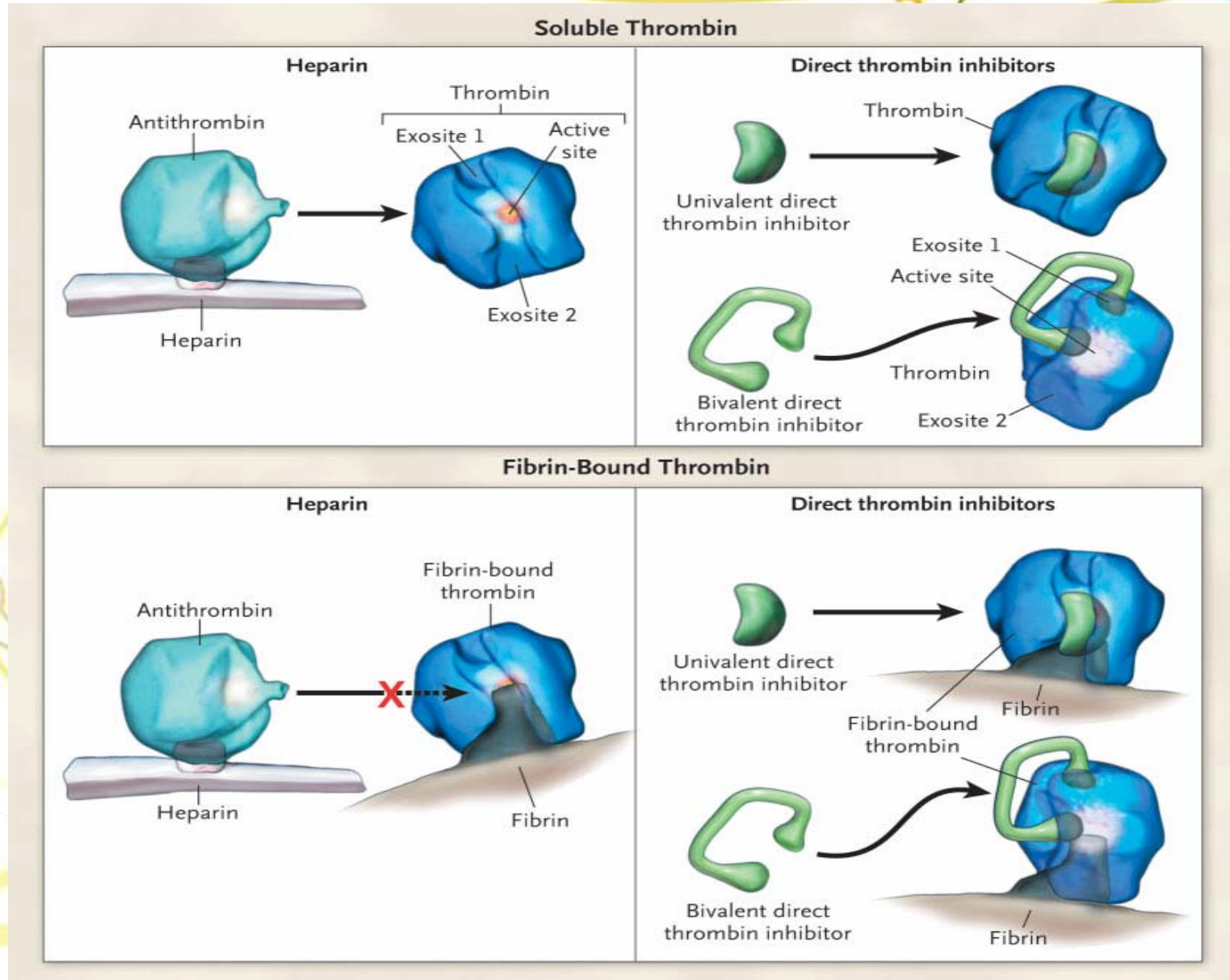
Situación actual Pre-comercialización

Indicaciones TVP, EP, FA ...

Acción Inhibición de la coagulación, antagonista trombina (factor IIa)



Dabigatrán



DABIGATRÁN vs XIMELAGATRAN

Features	Dabigatran etexilate	Ximelagatran
Peso molecular	628	474
Diana	Trombina	Trombina
Pro-fármaco	Si	Si
Biodisponibilidad (%)	6.5	20
Forma farmacéutica	Cápsula	Comprimido
Metabolización citocromo CYP450	No	No
T max	2	2
Semivida (h)	14-17	4-5
Eliminación renal	80	80
Toxicidad hepática	No	Si (2006)

Dabigatrán

Dabigatrán etexilato
(PM 628)

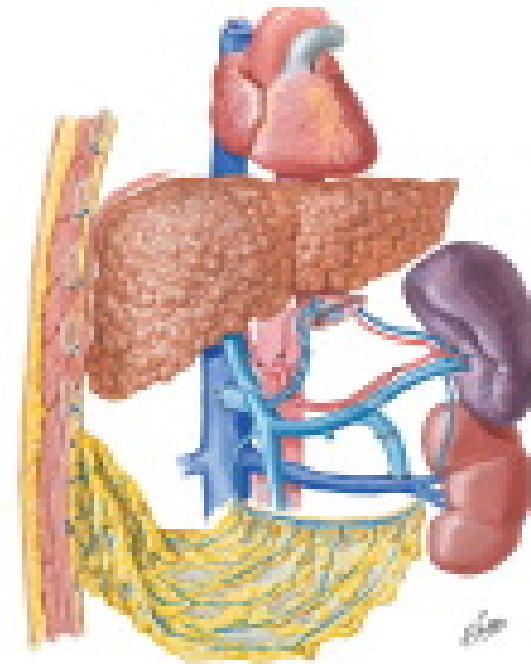
BIBR 951
BIBR 1087

Esterasas intestinales

Sistema biliar

Dabigatrán

(BIBR 953) (PM 471)



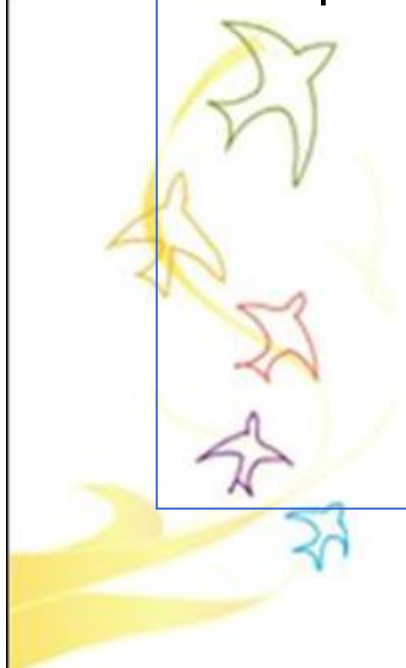
Absorción



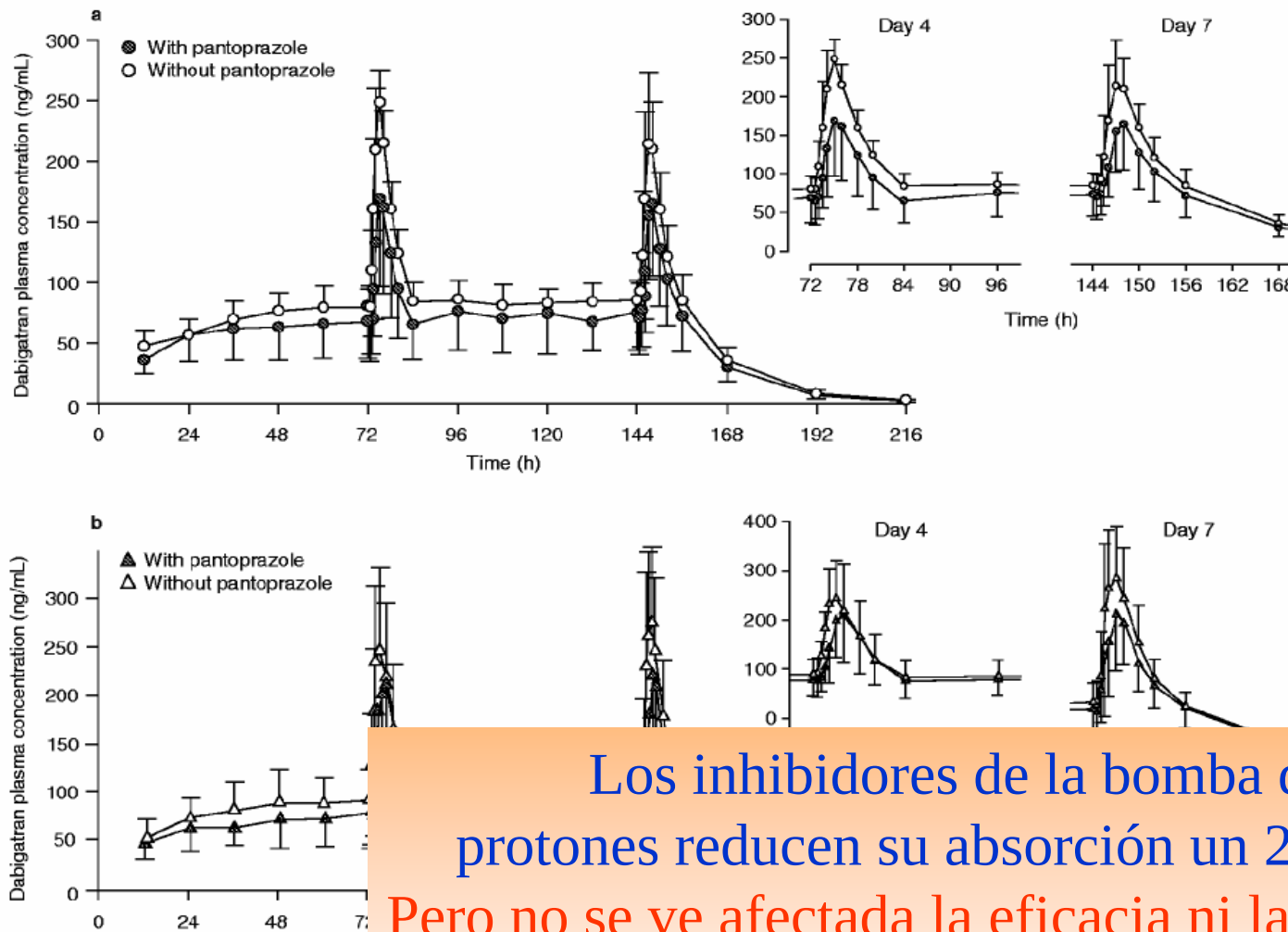
- Se realiza en estómago e intestino delgado
- Biodisponibilidad: 6.5%
- Dependiente de medio ácido

Se administra en cápsulas

Sin influencia el peso, el hábito tabáquico
o el consumo de alcohol



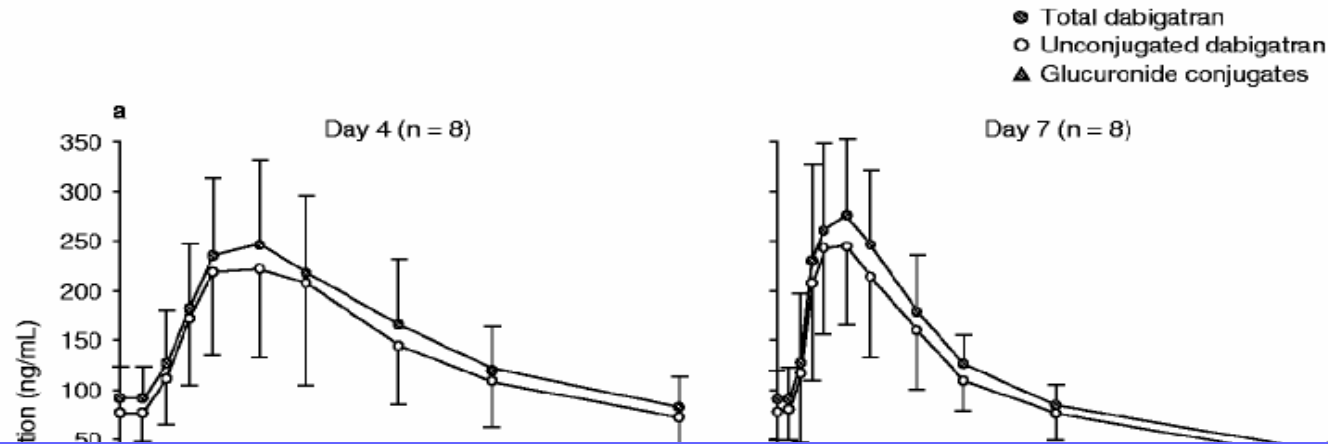
Pantoprazol



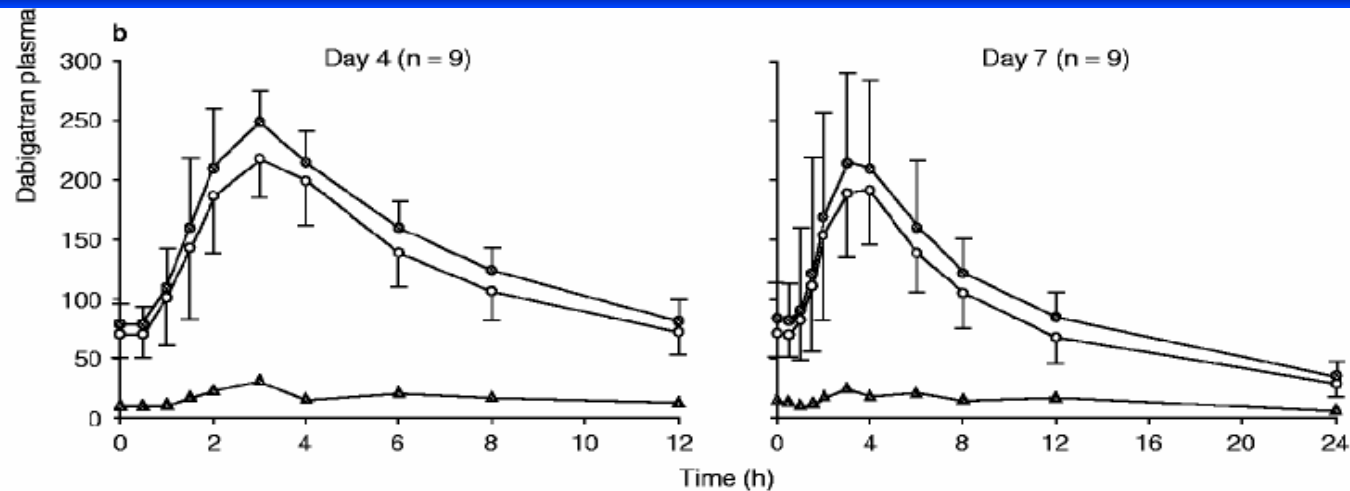
Sexo

Parameter	All subjects		Male subjects		Female subjects	
	without pantoprazole (n = 17)	with pantoprazole (n = 18)	without pantoprazole (n = 9)	with pantoprazole (n = 9)	without pantoprazole (n = 8)	with pantoprazole (n = 9)
Day 4						
AUC _{ss} (ng • h/mL)	1800 (429)	1450 (601)	1770 (186)	1300 (534)	1820 (616)	1610 (652)
C _{max,ss} (ng/mL)	256 (57.6)	196 (80.9)	256 (21.8)	173 (70.6)	255 (84.0)	220 (87.7)
C _{min,ss} (ng/mL)	78.5 (22.6)	66.7 (28.4)	77.1 (14.5)	59.8 (26.0)	80.1 (30.4)	73.6 (30.5)
CL/F _{ss} (mL/min)	1090 (234)	1540 (724)	1070 (114)	1750 (888)	1120 (329)	1330 (477)
CL _{R,ss} (mL/min)	61.4 (16.5)	56.9 (15.8)	66.8 (16.9)	63.2 (16.1)	55.4 (14.6)	50.7 (13.5)
t _{max,ss} (h) ^b	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.0–4.0)	2.5 (2.0–4.0)	4.0 (3.0–4.0)
Day 7						
AUC _{ss} (ng • h/mL)	1820 (479)	1490 (505)	1670 (353)	1320 (450)	1980 (568)	1670 (522)
C _{max,ss} (ng/mL)	254 (70.5)	202 (73.5)	227 (49.7)	168 (60.0)	285 (80.9)	235 (73.3)
C _{min,ss} (ng/mL)	80.3 (18.7)	69.3 (26.9)	79.6 (16.0)	66.4 (25.9)	81.2 (22.5)	72.1 (29.2)
CL/F _{ss} (mL/min)	1100 (302)	1430 (573)	1180 (319)	1620 (676)	1010 (273)	1230 (430)
CL _{R,ss} (mL/min)	72.0 (22.3)	55.3 (13.6)	72.1 (13.0)	58.9 (16.6)	72.0 (30.8)	51.7 (9.21)
t _{max,ss} (h) ^b	3.0 (1.5–4.0)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.0–4.0)	4.0 (2.0–4.0)	3.0 (1.5–3.0)	3.0 (2.0–4.0)
t _{1/2,ss} (h)	12.9 (2.57)	12.2 (1.09)	12.2 (0.735)	12.0 (1.13)	13.7 (3.61)	12.4 (1.08)
MRT _{ss} (h)	14.0 (1.44)	14.8 (1.60)	14.7 (1.23)	15.5 (1.54)	13.3 (1.35)	14.1 (1.40)
V _Z /F _{ss} (L)	1200 (288)	1490 (556)	1240 (325)	1660 (637)	1160 (254)	1320 (430)

Edad

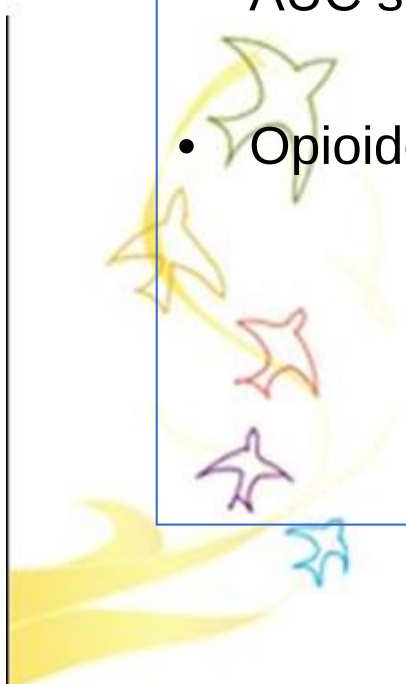


Relacionado con disminución del aclaramiento de creatinina



Pacientes sometidos a cirugía



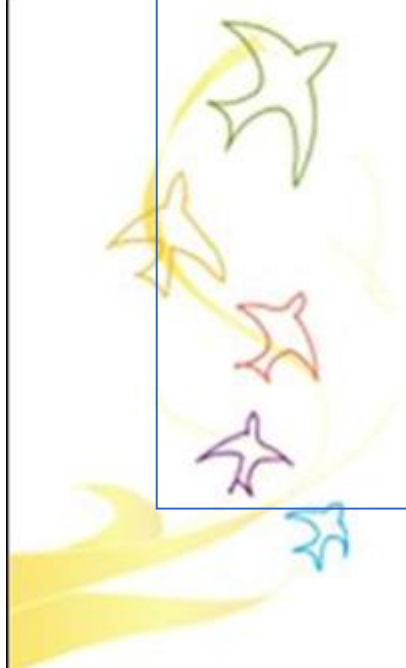
- Pico de dabigatrán en sangre: 6 horas
 - Cmax menor que en sanos
 - AUC similar
 - Opioides sin efecto
- 

Podría reducir el riesgo de sangrado

Absorción



- Pico de dabigatrán en sangre: 2 horas
- Vida media tras una dosis: 8 horas
- Vida media tras múltiples dosis: 14-17 horas



Se puede administrar tras la cirugía

Se puede administrar una vez al día

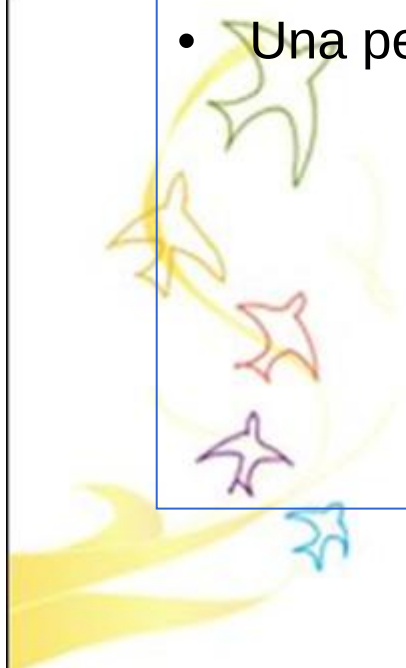
Metabolismo



- La transformación de dabigatrán etexilato en dabigatrán se realiza mediante esterasas intestinales
- La mayor parte se realiza en el intestino
- Una pequeña parte se realiza en el hígado

El sistema del citocromo P450
no participa en su metabolismo

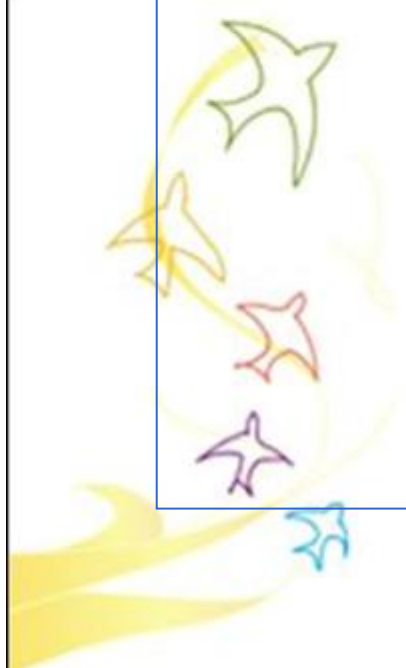
Escaso riesgo de interacción con otros fármacos



Distribución



- En pacientes quirúrgicos: 30.8 L
- Sin influencia del peso o del género
- Unido a proteínas plasmáticas: 35%

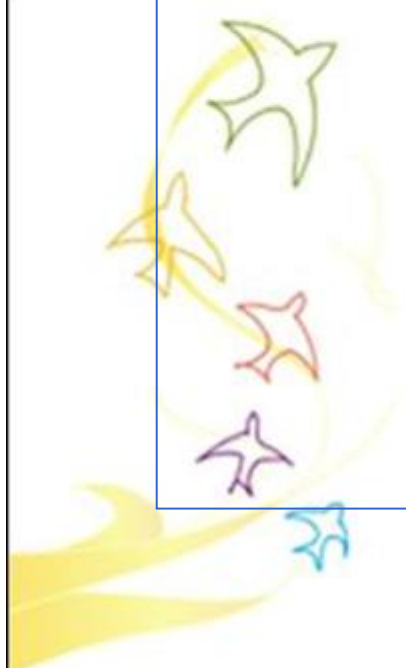


El desplazamiento de las proteínas plasmáticas no debería afectar a la farmacocinética y farmacodinamia de dabigatrán

Excreción



- Sólo un 20% se conjuga y se excreta a través del sistema biliar
- El 80% se excreta a través de los riñones



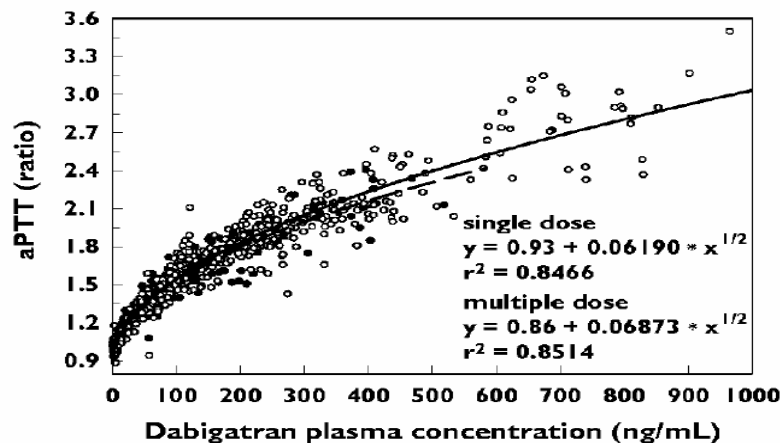
Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán aumentan en la insuficiencia renal

No debe administrarse en caso de insuficiencia renal grave

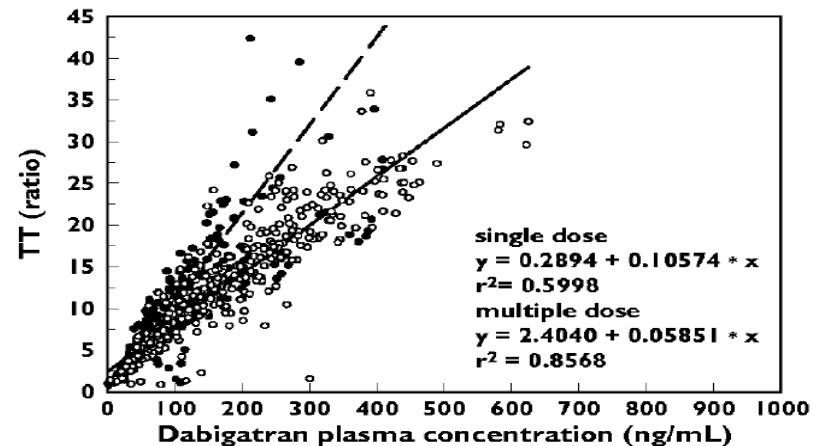
Excreción

Farmacodinamia

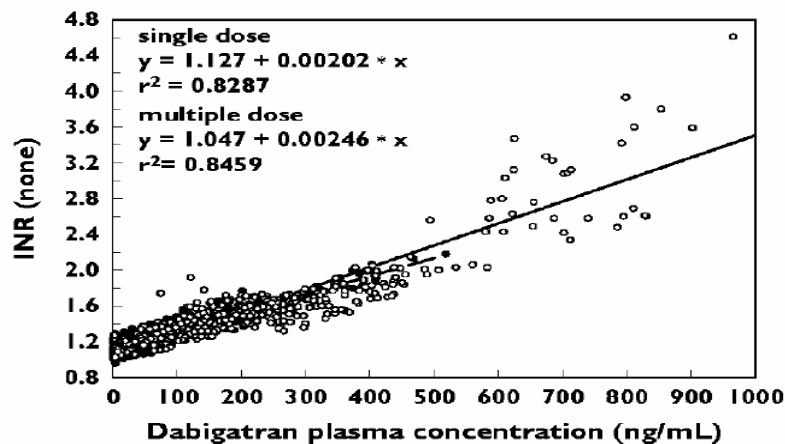
a aPTT vs dabigatran plasma concentration



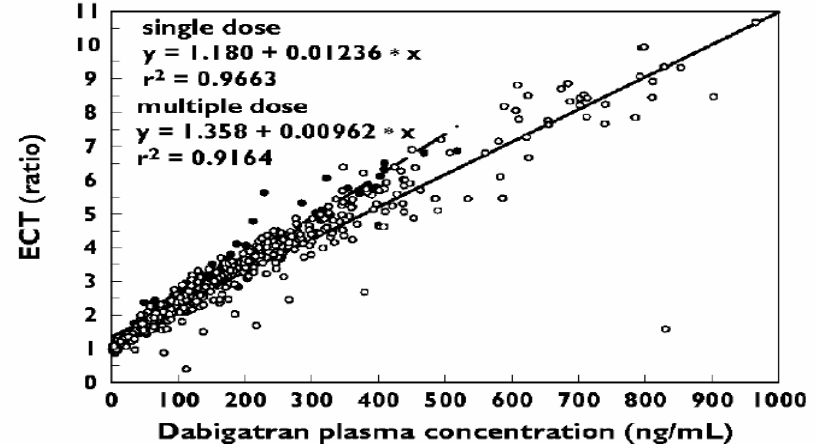
c Thrombin time vs dabigatran plasma concentration



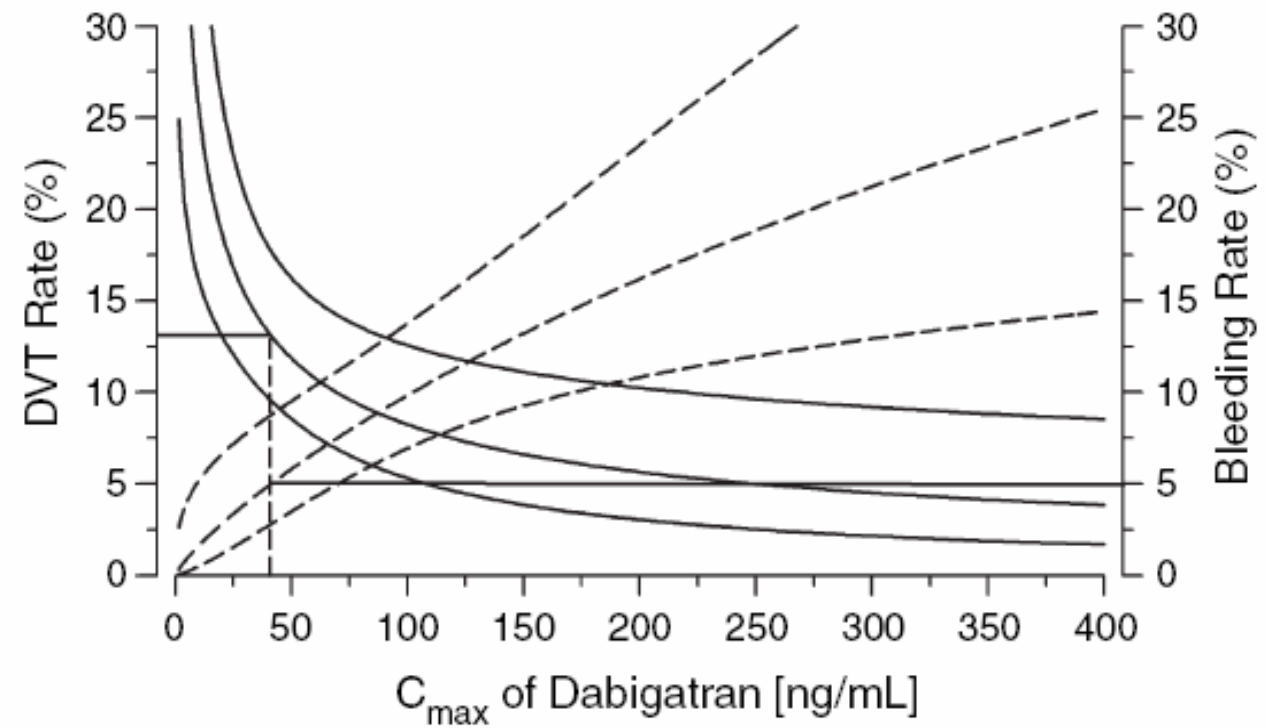
b INR vs dabigatran plasma concentration



d ECT vs dabigatran plasma concentration



Dosis



BISTRO II

Farmacocinética



Dabigatrán presenta un perfil farmacocinético predecible:

- ❑ Tras la administración oral, Dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se convierte en dabigatrán (forma activa), por hidrólisis, en el plasma e hígado.
- ❑ La farmacocinética de Dabigatrán no está significativamente influida por la edad, el peso, el género o el consumo de tabaco o alcohol^{2,3}
- ❑ Dabigatrán tiene una biodisponibilidad oral del ~6.5%¹
- ❑ La concentración máxima de Dabigatran (C_{max}), el área bajo la curva (AUC) y las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis²
- ❑ La concentración plasmática alcanza su nivel máximo (C_{max}) al cabo de 2 horas



1. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:292–303. 2. Stangier J et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics for the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. [to be submitted.] 3. Troconiz IF et al. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42** :2083–2089.

Farmacocinética (II)

- ❑ Las concentraciones plasmáticas de Dabigatrán presentan una reducción biexponencial con un tiempo de vida media de 12-14 en voluntarios sanos² y 14–17 horas en pacientes. Baja variabilidad interindividual.
- ❑ La vida media de Dabigatrán es independiente de la dosis.
- ❑ Eliminación: ~ 85% renal y ~ 6% heces.
- ❑ La finalización de la acción anticoagulante de Dabigatrán ocurre, en paralelo, con su eliminación²
- ❑ Efecto anticoagulante predecible.

1. Stangier J *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:292–303. 2. Stangier J *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics for the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. [to be submitted.] 3. Troconiz IF *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2003;**42** :2083–2089.

Interacciones con fármacos y alimentos

- ❑ Dabigatrán y sus metabolitos no son metabolizados ni interaccionan con el citocrom P450
- ❑ Dabigatrán tiene un bajo potencial de interacciones farmacológicas
- ❑ Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante sobre Dabigatrán
- ❑ Se ha demostrado que Dabigatrán no interacciona con los siguientes fármacos:¹



β-antagonistas

Amiodarona

Antácidos

Atorvastatina

Benzodiazepina, derivados

Ca²⁺-bloqueantes de los canales

COX-2 inhibidores

Diclofenaco

Digoxina

Diuréticos

AINE

Opioides

P-glicoproteínas transportadores

Paracetamol

Procinéticos

Seguridad



- ❑ **BISTRO I:** un 7% de los pacientes presentaron hemorragias que requirieron transfusión sanguínea....cambio formulación.
- ❑ **BISTRO II:** comparado con enoxaparina, se presento una tendencia creciente (aunque no significativa) a presentar hemorragias graves en los pacientes que recibieron 150 mg(4,1 %), 225 mg (3,8 %) y 300 mg (4,7 %)
- ❑ **PETRO-EX:** elevaciones de transaminasas superiores (x3) a los valores de referencia se presentaron en un 2% de los pacientes (tras 12 meses de tratamiento) (similar a warfarina y 6% para ximelagatrán)



- ❑ **RE-MODEL:** no diferencias significativas en tasa de sangrado ni en elevación de transaminasas
- ❑ **RE-NOVATE:** tasas similares de sangrado y de elevación de enzimas hepáticos entre todos los grupos de tratamiento
- ❑ **RE-MOVILIZE:** tasas de sangrado superiores con enoxaparina (1,4 %) que con dabigatran (0,6 %) aunque no significativo

Impacto social (I)



EEUU:

- 2.000.000 ETE / año
- 600.000 EP / año
- 200.000 fallecimientos por EP / año
- 660.000 síndrome postflebítico /año



1) Coagulación inicial rápida:

disminuye extensión trombo

disminuye embolismo pulmonares mortales

2) Profilaxis extendida:

prevenir ETE recurrente

disminuir riesgo de síndrome posflebítico

Impacto social (II)



El punto 1 solo eran alcanzables con anticoagulantes parenterales.

El punto 2 solo era alcanzable con antagonistas de la vitamina K.

HBPM y fondaparinux por su mayor biodisponibilidad y mayor semivida que la HNF, permiten:

- un efecto anticoagulante más predecible,

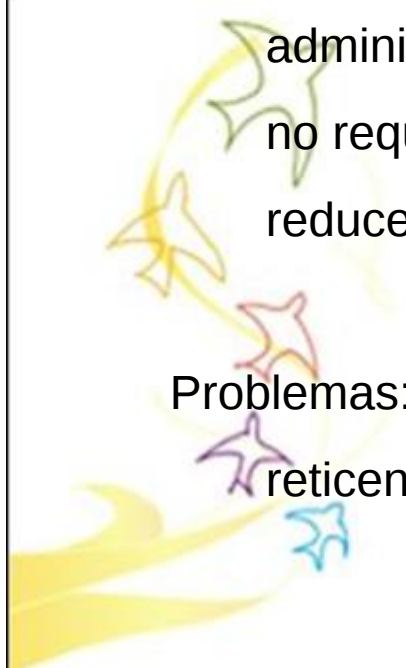
- administración diaria subcutánea

- no requieren monitorización analítica

- reduce costes al disminuir estancia hospitalaria

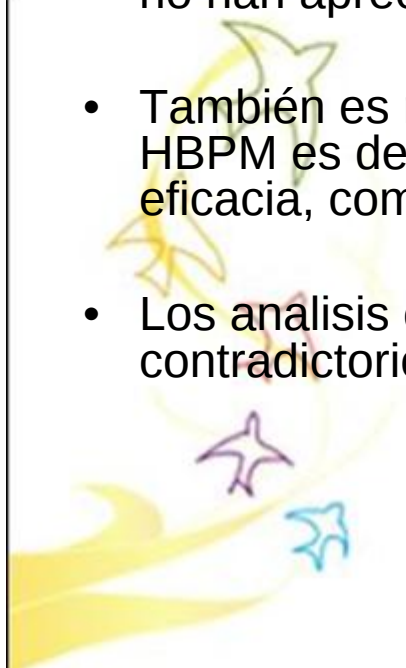
Problemas:

- reticencia de los pacientes a la vía parenteral



Impacto económico (I)



- El coste total anual de las ETV en el Sistema Nacional de Salud Español ascendió a 55 millones de euros.
 - Las HBPM han demostrado su mejor relación coste-eficacia respecto a la HNF, por la reducción del número de determinaciones de laboratorio y por disminuir el riesgo hemorrágico grave y de trombocitopenia inducida por heparina.
 - Diversas evaluaciones económicas en las se comparaban las distintas HBPM no han apreciado conclusiones claras a favor de ninguna de ellas.
 - También es más coste-efectivas las HBPM que la warfarina. La ventaja de las HBPM es debida a que no se necesitan controles continuos para comprobar su eficacia, como ocurre con la warfarina.
 - Los analisis coste-eficacia al comparar fondaparinux con enoxaparina son contradictorios.
- 

Impacto económico (II)



- Todos los IDT (entre los que se encuentra dabigatrán) seguro que son **más caros** que los antagonistas de la vit K y que las HBPM.
 - Su posibilidad de acortar estancias hospitalarias, de no requerir controles analíticos posteriores y de no presentar mayores hemorragias que HBPM seguro que le aporta valor en las evaluaciones económicas.
 - NO se ha realizado todavía ningún estudio farmacoeconómico con los inhibidores orales directos de la trombina, al encontrarse en fases iniciales de su desarrollo o bien no comercializados todavía, pero serán imprescindibles para lograr un **adecuado posicionamiento terapéutico** frente a las alternativas terapéuticas habituales.
- 

Posicionamiento terapéutico (I)



- Efecto anticoagulante predecible
- Dosis oral fija
- No requiere un control periódico de la coagulación
- No interactúa con los alimentos y las interacciones farmacológicas son mínimas
- No aumenta el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina
- Inicio y final de acción rápidos
- Seguridad hepática demostrada



Posicionamiento terapéutico (II)

- Facilidad administración
- Al inhibir la trombina libre, también inhibe la agregación plaquetaria
- Amplio intervalo de dosis empleadas en los diferentes estudios, margen de seguridad elevado
- Tras el alta hospitalaria, disminuye las vistas hospitalarias y los recursos destinados a su control



CONCLUSIONES



- Inicio de acción rápido: evita anticoagulantes parenterales antes de la cirugía
- No necesidad de ajuste de dosis ni de monitorización
- Administración única diaria
- Bajo riesgo de interacciones medicamentosas
- Seguridad hepática demostrada (vigilar tto largo plazo)
- El perfil farmacodinámico demuestra una anticoagulación efectiva con un bajo riesgo de sangrado
- Puede llegar a ser una alternativa a los antag. Vit K





¡¡ MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN!!



Nuevo Hospital Público de Denia

